

## 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名      副 島 裕 太 郎

横浜市立大学大学院医学研究科   幹細胞免疫制御内科学

## 審 査 員

主 査      横浜市立大学 医学部医学科 医学教育学 教授   稲森 正彦

副 査      横浜市立大学 医学部医学科 皮膚科学 教授   山口 由衣

副 査      横浜市立大学 医学部医学科 免疫学 准教授   西山 晃

## 【博士の学位論文審査結果の要旨】

論文名：Changes in the proportion of clinical clusters contribute to the phenotypic evolution of Behçet's disease in Japan（本邦でのベーチェット病の表現型変遷には臨床的亜群分類の変化が寄与している）

ベーチェット病（以下 BD）はさまざまな表現型を持つ多様性のある疾患であり、重症度が異なるいくつかのサブグループに分けられると考えられる。上記仮説に基づき、2つの本邦 BD 患者レジストリのデータで臨床症状を変数とした階層的クラスター分析をおこなった。結果 2つのレジストリ「皮膚粘膜」「皮膚粘膜＋関節」「消化管」「眼」「神経」という類似した 5つのクラスターに分類することができた。また横浜市立大学レジストリのデータで亜群の構成割合の経時的变化も確認できた。

審査にあたり申請者より上記内容の説明があった。

山口副査より以下の講評、質疑がなされ、以下のような回答を得た。

- ・変数に用いた症状はどの時点でのものか：観察期間内のどこか一時点でみられたらその症状は「あり」とした。
- ・罹病期間による影響は：観察期間が異なる2つの BD 患者レジストリを用いることで、影響を最小にすることとした。
- ・BD という疾患の natural course について：特殊型は遅れて発症することが多い。
- ・腸管型増加の原因は：食生活などの環境因子の変化が考えられる。
- ・同じ病型でも重症度の違いはかなり違いがあるが、このあたりをどのように考えるか：現在用いられている BD の疾患活動性指標は重症度の反映されたものとは言い難い。また臓器障害予後

西山副査より以下の講評、質疑がなされ、以下のような回答を得た。

- ・クラスター分析のなかでも今回の方法を用いた理由は：一般的に用いられている階層的クラスター分析を用いた。
- ・クラスター分析に用いた変数選択について：たとえば「精巣上体炎」は本邦 BD 診断基準に含まれる症状であるが、男性でしか起こりえないものであり、「性別」という項目への交絡が大きい因子であると考えて除外した。
- ・変数の重み付けはなされているのか：今回は症状の「ある」「なし」という2値変数を用いた。重み付けはしていない。
- ・類似の報告について：BD に関しては発表スライドで述べた程度の報告しかない。

稲森主査より以下の講評、質疑がなされ、以下のような回答を得た。

- ・本邦から BD の亜群分類について別の報告はないのか：発表スライドで述べた報告以外では、以前に聖マリアンナ医大からクラスター分析の和文での報告はあるが、臨床的に意味のあるクラスターに分かれなかったというものだった。
- ・トルコなどの患者数が多い地域で、患者数が多いことでおこるバイアスはあるのか：患者数が多いということで起こるバイアスはあまりないと考える。内視鏡的診断に対する考え方の違いで、本邦では腸管 BD と診断される患者が、トルコではクローン病と診断されていることはありそうである。
- ・BD がまったくみられない国もあるが、これについてはどう考えるか：遺伝素因と環境因子の両方が関係していると考ええる。

発表内容ならびに質疑応答はいずれも適切なものであり、審査員による協議の結果により博士（医学）の学位授与に値すると判断された。